

Zum Problem der Identität der
"Thrombopathie NAEGELI und der
"Thrombasthenie GLANZMANN."

Josef Hirschsteiner

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwiegh.

Zum Problem der Identität der
"Thrombopathie N A E G E L L und der
"Thrombasthenie G L A N Z M A N N ."

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfasst und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von
Josef Hirschsteiner
aus
München



München
1957

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Prof. Dr. H. Schwiegh

Dekan: Prof. Dr. W. Bickenbach.

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 1957

Zum Problem der Identität der "Thrombopathie NAEGELI"
und der "Thrombasthenie GLANZMANN."

=====

A. Die thrombozytogenen Blutungsübel

1. VORLÄUFER

Im Laufe der letzten Jahrzehnte hat man gelernt, Blutzustände nach ihrer Ätiologie in verschiedene Gruppen einzuteilen, je nachdem der ursächliche Defekt im Bereiche der Endgefäße, der plasmatischen Gerinnungsfaktoren oder der Blutplättchen liegt. Mit dem weiteren Fortschritt der diagnostischen Technik konnte man bei den letzteren solche Krankheiten, bei denen lediglich die Zahl der Thrombozyten vermindert ist, von solchen abtrennen, bei denen es sich um qualitative Veränderungen der Plättchen handelt. So trennten bereits AUSTIN 1913 und nach ihm HESS 1916 Zustände, bei denen sie eine verlängerte Blutungszeit fanden, von der Hämophilie und der Thrombozytopenie. Ob es sich bei den verschiedenen Fällen wirklich um Thrombozytopathien gehandelt hat, müsste erst durch Nachuntersuchung von Familienmitgliedern erhoben werden. Daß dies noch gelingt, erscheint weniger wahrscheinlich.

2. GLANZMANN

1918 beschrieb GLANZMANN unter der Bezeichnung "hereditäre, hämorrhagische Thrombasthenie" eine konstitutionelle, hämorr-

hagische Diathese bei neun Familien. Das klinische Bild glich im wesentlichen dem einer Trombozytopenie nach WERLHOF. Es traten purpura-ähnliche Hautblutungen und Sugillationen der Schleimhäute auf. Dabei war jedoch die Blutungszeit nicht verlängert; auch die Trombozythenzahlen waren normal. Hingegen fehlte die Retraktion des Blutkuchens völlig. Da Glanzmann keine Trombopenie fand, schloß er, dass die Plättchen funktionell minderwertig sein müßten. Er versuchte daher, entsprechende morphologische Veränderungen an denselben nachzuweisen. Es heißt in der Arbeit: "Die Trombozytenzahlen sind normal, die Größe meist vermindert. Riesenformen sind selten. Ausserdem finden sich Anisozytose und zahlreiche Involutionsformen mit Granulolyse. Die Granulationen sind häufig aufgelockert, ja selbst weit dissoziiert. In zahlreichen Trombozyten findet man nicht mehr als ein oder zwei Granula; in manchen gar keine, obgleich ihr Plasma die grau-rosa Farbe der reifen Zellen aufweist. Ferner finden sich Involutionsformen mit Pyknose der Granulationen. Die Granula verschmelzen zu einem dichten Klumpen, die eine tief-violette oder schwarze Färbung annimmt, die einem Erythrozytenkern in Pyknose ähnelt. Neben diesen Degenerationsformen begegnen wir Anzeichen beschleunigter Regeneration: Riesenplättchen mit starker Basophilie und wenigen Granulationen, die nicht von Megakaryozyten sondern von Megakaryoblasten abstammen." Diese Publikation begegnet in neuer Zeit einigen Einwänden. Nach Budtz-Olsen (1951) beabsichtigt Glanzmann lediglich, die Aufmerksamkeit auf besondere Erscheinungsformen des morbus WERLHOF zu lenken.

Die Untersuchungsmethodik ist nach den heutigen Anforderungen nicht genügend definiert. Zur Messung der Retraktion verwendete GLANZMANN Reagenzgläser mit 0,8 cm Innendurchmesser und erachtete die Retraktion als ungenügend, wenn sich der Blutkuchen nach längerem Stehen bei Zimmertemperatur nicht spontan von der Glaswand löste. Später wurden auch U-Röhrchen nach KAZNELSEN und paraffinierte Röhrchen nach FONIO verwendet und die Temperatur auf 37° standardisiert. Auch hierbei trat auch nach 24 Stunden keine Retraktion ein. Die Blutplättchen waren im Ausstrich fast immer zu Häufchen agglutiniert. Genauere Angaben finden sich jedoch auch in den neuesten Arbeiten von GLANZMANN nicht und waren auch durch briefliche Fühlungnahme (1957) nicht zu erhalten. Dennoch dürfte GLANZMANN wohl auch heute noch mit Recht darauf Anspruch erheben, ein neues Krankheitsbild beschrieben zu haben, wie auch SOULIER und LARRIEU zuletzt 1954 betonen. Zwar treten auch beim morbus WERLHOF Perioden mit annähernd normalen Thrombozytenzahlen auf, doch ist ein familiäres Auftreten dieses Syndroms zumindest selten (MARX), wenn auch nicht ganz ausgeschlossen, wie SOULIER und LARRIEU annehmen. Zudem gehört auch zum Bilde dieser Krankheit meist eine verlängerte Blutungszeit. Wenn es auch retrospektiv nicht sicher ist, ob GLANZMANN ein einheitliches Krankengut als "Thrombasthenie" auffaßte, so gebührt ihm doch das Verdienst, als erster auf eine mögliche Störung der Thrombozytenfunktion als Krankheitsursache hingewiesen zu haben. Er vermutete den Mangel eines hypothetischen "Retraktozyms", das aber auch 1956 noch nicht isoliert werden konnte. Von 1918 bis 1951

hat GLANZMANN keine weiteren Fälle dieses Syndroms mehr publiziert. Erst in den Jahren 1951 und 1952 konnte er über vier Neugeborene berichten, bei denen ebenfalls die Irretraktilität des Blutkuchens im Vordergrund der Erscheinungen stand und trotz aufmerksamer Beobachtungen stets eine normale Agglutination (im Kapillarblutausstrich) gefunden wurde. Bei einem Kind hingegen war auch die Agglutination eingeschränkt. Dieser Fall wurde von GLANZMANN als Mischform von Thrombastenie und Thrombopathie v. WILLEBRAND' - JÜRGENS klassifiziert. (Man könnte hier wohl vom "Typ NAEGELI" sprechen.)

- s. Tabelle 3 -

In mehreren anderen Arbeiten aus den letzten 30 Jahren wurden Fälle mit Hämorrhagien ziemlich willkürlich als morbus GLANZMANN eingeordnet, ohne dass die Symptomatologie genügend geklärt wurde. Übersichten hierzu finden sich bei GLANZMANN (1951) und SOULIER und LARRIEU (1954). Als Beispiel sei eine Arbeit von ANDRE (1952) angeführt. Die Retraktion wurde nach MACFARLANE geprüft: In ein konisches Reagenzglas bringt man 1 ml Blut und verschließt mit einem Kork, in dem ein Pferdehaar steckt. Nach einstündiger Inkubation bei 37 Grad wird der Kork samt dem am Haar haftenden Coagulum entfernt. Die Menge des verbleibenden Serums gilt als Maß der Retraktion. Sie soll im Normalfall 60% des Blutes betragen. Die Thrombozyten wurden nach Zentrifugierung aus Magnesiumsulfatlösung in Azur-Eosin-Lösung eingedeckt.

Die Agglutination war auf diese Weise freilich nicht zu beobachten und bleibt wie in den meisten Arbeiten unerwähnt. Es handelte sich um ein Zwillingspärchen und deren Mutter, die frei von Krankheitserscheinungen war. Wieso der 4. Fall als Thrombasthenie bezeichnet wurde, geht aus der Arbeit nicht hervor. - s. Tabelle 1 -

T a b e l l e 1

zu ANDRE

N a m e :	Zwillinge		Mutter	
	N.S.	C.S.	M.S.	B.F.
Blutungszeit DUKE	1'30"	3'30	2'45"	13'
Gerinnungszeit LEE-WHITE				
Venenblut	12'30"	9'	13'	23'
Retraktionsbeginn	45'	30'	75'	--
MACFARLANE	38%	--	--	60%
Prothrombin QUICK	96%	106%	114%	
Prothrombinverbrauch SOULIER	norm.	norm.	norm.	norm.
Thrombozyten-Zahl FONIO	153700	128000	243000	180000
Thrombozyten-Grösse	1 _μ	1 _μ	1 _μ	1,8 _μ
Thrombozyten-agglutination		nicht beschrieben		
Megakaryozyten		"	"	
Capillafragilität RUMPL-LEEDE	norm.	norm.	norm.	norm.

T a b e l l e 2

zu BERNARD-SOULIER

N a m e :	Y	S
Blutungszeit DUKE	~	~
Gerinnungszeit LEE-WHITE	12'	10'
Prothrombin QUICK	100%	~
Retraktion b 37°C	norm.	norm.
Prothrombin Verbrauch (SOULLIER)	11,5'	~
capillar	5'	~
Thrombozytenzahl PAGNIETZ-MOUZON	180000	~
Thrombozyten-Form	lymphozytär	~
Thrombozyten-Grösse	12 _μ	~
Thrombozyten-agglutination	normal	~
Megakaryozyten	vermindert	~
Capillarfragilität RUMPL-LEEDE	+++	+++

Die 65 Fälle von (angeblichen)
Thrombopathien von SOULIER

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Heredität	Blutungs- zeit	Thrombozyten Zahl	Form
1	Aou..	23	F	-	>16,30	210 000	
2	Mar..	18	F	+	12	143 000	N
3	Aub..	2	F	-	>15	582 000	N
4	Ban..	2	M	+	>15	342 000	klein
5	Bar..	22	F	+	14	260 000	
6	Bec..	7	M	+	15	160 000	groß
7	Bel..	33	F	+	6,30	224 000	
8	Blu..	13	M	+	16	300 000	
9	Bru..	38	F	~	>25	270 000	
10	Cha..	25	F	+	6	240 000	
11	Che..	17	F	~	5 - 8	236 000	
12	Spe..	30	F	+	6	245 000	
13	Cle..	7	M	~	6	220 000	N
14	Dao..	27	F	+	>15	204 000	
15	Eid..	2	M	~	7	219 000	N
16	Esp..	19	F	~	>10	300 000	
17	Fri..	6	M	-	8 - 6	198 000	
18	Gay..	19	F	+	>15	?	
19	Goi..	5	F	-	>18	240 000	groß
20	Gre..	21	F	-	6,30-10	270 000	N
21	Grev..	17	F	+	5,30-6	?	N
22	Haa..	-	F	+	7	292 000	
23	Tou..	8	M	+	>15	255 000	
24	Joi..	4	M	+	>15	220 000	N
25	Hui..	-	M	+	>15	195 000	N
26	Nin..	35	F	+	4,30	260 000	
27	Kes..	10	M	-	>15	240 000	
28	Kuc..	27	M	-	6,30-10	257 000	
29	Lep..	17	F	+	7,30	260 000	N
30	Les..	17	F	+	7,30	156 000	
31	Loc..	25	M	-	2,30-6,30	290 000	N
32	Del..	9	F	+	6	270 000	N
33	Mai..	24	F	+	15-5,30	293 000	

Aggluti- nation	Retraktion	Capillar- fragilität	Prothrombinver- brauch in Sek.
	?	N	14
N	N	N	>60
N	?	N	
N	N	+	5,50
-	N	+	>80
+	N	N	9
	N	N	>80
	N	N	52
N	N	N	
	N	N	>60
	N	N	
	N	{ 1xN	>60
	N	{ 1x+	>60
	N	N	>60
	N	N	>60
N	N	N	
	N	+	
	{ 1xo	-	
	. 1xN	N	
	N	N	
neg.	N	N	60
N	N	N	
N	N	N	
	N	N	
	N	?	>80
N	?	+	
N	N	?	
	1xN	N	
	1x0	N	
	N	N	
	N	N	
N	?	N	
	N	N	>60
N	N	+	
	N	+	>60
neg.	N	N	22

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Familiär	Blutungs- zeit	Thrombozyten	
						Zahl	Form
34	Men..	5	M	-	>15	241 000	N
35	Mor..	28	F	+	6	280 000	N
36	Mort..	2	M	-	>15	280 000	
37	Mut..	35	F	+	>15	188 000	
38	Per..	14	M	+	7,30	330 000	
39	Pet..	11	M	+	14,30	281 000	
40	Pez..	28	M	+	5-12	?	klein
41	Pou..	43	F	+	16	300 000	N
42	Sar..	2	F		120	270 000	N
43	Sch..	6	M	+	>15	260 000	N
44	Ste..	52	F	-	5-13	218 000	N
45	Sup..	35	F		6,30	260 000	
46	Viv..	14	M	+	>20	110 000	N
47	Wie..		F	~	>15	320 000	N
48	Zim..	28	F	+	>15	240 000	~
49	Lev..	25	M	+	3-20	273 000	~
50	Cuk..	32	F	-	7,30	295 000	~
51	Vac..	17	M	+	8,30	288 000	groß
52	Rou..	43	M	+	3,30-4	317 000	N
53	Jos..	32	M	+	variab 3-60	330 000	rund
54	Dro..	28	F	~	7	266 000	N
55	Gra..	1	F	+	>15	210 000	N
56	Lal..	8	M	+	5,30	312 000	~
57	Mat..	25	F	+	6,30	300 000	~
58	Pop..	23	F	-	5,30-7	226 000	~
59	Roc..	25	F	+	6,30	200 000	N
60	Bla..	21	F	+	4	280 000	~
61	Buf..	30	F	-	4,30	195 000	N
62	Dut..	38	F	~	8	240 000	N
63	Ros..	27	F	+	4-5	277 000	~
64	Lat..	29	M	+	7,3-6,3	232 000	N
65	Reg..	27	F	-	17	365 000	

Aggluti- nation	Retraktion	Capillar- fragilität	Prothrombinver- brauch in Sek.
N	N	N	47
		N	
	N	N	>60
	N	N	>80
	N	N	>80
	N	+	
	N	N	
N	N	+	
N	N	N	
N	N	N	20
neg.	N	N	
~	N	N	>60
N	O	N	
N	N	N	>60
neg.	O	+	>60
~	N	+	
~	N	+	
~	O	N	>60
N	N	N	
N	N	N	
N	N	N	
N	N		>60
~	N	N	33
~		N	>60
~	N	N	>60
N	N	N	
~	N		>60
N	O		>60
N	N	+	60
~	N	+	
~	N	+	
neg.	O	+	

3. v. WILLEBRAND-JÜRGENS

Wesentlich mehr und eingehendere Beobachtungen liegen über eine andere thrombozytogene Störung vor, die 1926 durch v. WILLEBRAND bei einer Sippe auf den Ålandinseln beschrieben wurde. Er fand: (1) normale Gerinnungszeit nach BÜRGER im Venenblut und Kapillarblut, (2) stark verlängerte Blutungszeit nach DUKE, (3) gesteigerte Kapillarfragilität nach RUMPEL-LEEDE bei (4) Thrombozytenzahlen, die bis auf passagere Verminderungen normal bleiben. Das klinische Bild ähnelt dem der echten Hämophilie. Es kommt zu profusen Blutungen, die in Schüben, oft schon in frühen Kindesalter auftraten und dann nicht selten zum Tode führen. Typisch ist auch ein erstmaliges Auftreten beim Eintritt der Pubertät (Verblutungen bei der ersten Menstruation junger Mädchen). Werden die ersten Krisen überstanden, so persistiert die Krankheit oft bis ins spätere Lebensalter. Die Erkrankung fand sich zunächst bei 23 Personen verschiedenen Geschlechts, die miteinander verwandt waren. Daher gab ihr v. WILLEBRAND den Namen "hereditäre Pseudohämophilie". Es dürfte nicht zuletzt das bedrohlichere Krankheitsbild dazu beitragen, dass die Störung bis jetzt so viel häufiger in klinische Beobachtung kam als die Thrombasthenie GLANZMANN. Sie erscheint als dominant vererbliche Mutation im Bereiche des X-Chromosoms. Frauen sind daher häufiger und schwerer betroffen als Männer.

1933 nahm v. WILLEBRAND gemeinsam mit JÜRGENS seine Untersuchungen auf den Ålandinseln wieder auf und studierte 35 Fälle des Syndroms. JÜRGENS konnte dabei eine volle Übereinstimmung mit den Symptomen eines Falles der gleichen

Krankheit feststellen, über den er im gleichen Jahre aus Mitteldeutschland berichtet hatte und bei dem die Erbllichkeit zunächst nicht so klar ersichtlich war. Seitdem sind die betroffenen Familien auf den Ålandinseln von JÜRGENS und seinen Mitarbeitern bis in die jüngste Zeit wiederholt und mit neueren Methoden untersucht worden. Sie fanden Störungen verschiedener Funktionen der Blutgerinnung, die durch Thrombozytenfaktoren aktiviert werden. Der Test von BIGGS und DOUGLAS zeigte verspätete Aktivierung des Thromboplastins bei Verwendung der Thrombopathie-Thrombozyten. Die Recalzifizierungszeit war verlängert, der Prothrombinverbrauch eingeschränkt. An den Thrombozyten selbst fanden sich Anisozytose, pyknotische Azur-Granulation und reduzierte Grösse. Die Agglutination der Plättchen wurde bisher nicht systematisch studiert.

Die Blutungszeit war gelegentlich auch normal.

Nachdem feststand, dass die Krankheitserscheinungen auf einer gestörten Funktion der Thrombozyten beruhen, schlug JÜRGENS die Bezeichnung "konstitutionelle Thrombopathie" vor, die bis heute allgemein akzeptiert und teils mit dem Namen v. WILLEBRAND-JÜRGENS, teils mit dem ersten Fundort verknüpft wird. Im Laufe der letzten Jahre hat sich herausgestellt, dass diese Erkrankung keineswegs selten ist (MARX, JÜRGENS, SOULIER). Bei eingehendem Studium der Blutgerinnungsfaktoren liessen sich auch ausserhalb der Ålandinseln Träger einer Erbanlage ermitteln, die nach den bisher angestellten Untersuchungen praktisch mit denjenigen auf den Ålandinseln identisch zu sein scheinen.

Aus der vorstehenden Beschreibung geht hervor, dass das klinische Bild und die Laborbefunde die "konstitutionelle Thrombopathie" als ein wohldefiniertes Syndrom erscheinen lassen, das sich deutlich von anderen Blutungsdiathesen unterscheidet. JÜRGENS betont daher, dass die Bezeichnung Thrombopathie für dieses Bild reserviert bleiben und nicht auf andere thrombozytogene Störungen ausgedehnt werden sollte. Eine teilweise Zusammenstellung und Analyse der bis 1954 beschriebenen Fälle findet sich bei SOULIER und LARRIEU.

4. NAEGELI

1930 beschrieb FONIO einen Fall von Purpura hämorrhagica mit normalen Thrombozytenzahlen. Im nach GIEMSA gefärbten Ausstrich erschienen die Plättchen kleiner als normal mit verminderter Granulation und Anisozytose. Im Nativpräparat war ihre Agglutination gestört. Das klinische Bild war durch Spontanhämorrhagien gekennzeichnet. Der Blutkuchen retrahierte sich nicht.

1931 beschreibt NAEGELI das gleiche Syndrom in seinem Werk über "Blutkrankheiten und Blutdiagnostik", ohne auf die Untersuchungsmethoden näher einzugehen. Dennoch hat der Hinweis auf eine gestörte Agglutination der Thrombozyten bei "Thrombasthenie" zur Aufstellung eines neuen Krankheitsbegriffes genügt, der von zahlreichen Autoren und Lehrbüchern (HEILMEYER etc.) übernommen wurde. NAEGELI hatte offensichtlich mit seiner Beschreibung die Thrombasthenie GLANZMANN gemeint und die Aufstellung einer neuen "Thrombopathie Typ

NAEGELI" gar nicht beabsichtigt. Er hat jedoch ein Syndrom präziser beschrieben, als dies GLANZMANN und seine Anhänger getan haben, die für die Thrombasthenie im Gegensatz zu NAEGELI an dem Bestehen eines isolierten Retractionsdefektes bei normaler Blutungszeit und normaler Agglutination der Plättchen festhalten.

1954 schlug SOULIER vor, die "Thrombasthenien unter den Namen GLANZMANN-NAEGELI zusammen zu behandeln, weil eine getrennte Behandlung wegen der Ähnlichkeit der beiden Krankheitsbilder nicht gerechtfertigt erscheine. 1955 bezeichnet QUATTRIN die Frage nach der Agglutinationsstörung bei der Thrombasthenie als "neuralgischen Punkt" der Thrombopathie-Forschung. Er kommt zu dem Schluß, da keine der beiden Auffassungen jemals bewiesen wurde, die Unterscheidung der Typen GLANZMANN und NAEGELI fallen zu lassen. Dieser Auffassung schliesst sich auch JÜRGENS (1955) an.

5. Weitere Syndrome

1948 wurde von J. Bernard und J.P.SOULIER eine thrombozytogene Störung bei zwei Geschwistern beobachtet, die ebenfalls mit Spontanhämorrhagien, Kapillarfragilität und einer Blutungszeit einherging, die in der Methode nach DUKE überhaupt nicht zum Stillstand kam. Dabei waren jedoch Retraktion und Agglutination ungestört.

T a b e l l e 3

zu GLANZMANN

	1951		1952	
	G.D.	M.F.	H.F.	A.L.
Blutungszeit DUKE	2'		1'	
Gerinnungszeit LEE-WHITE	7'		6'	
Retraktion nach 60'	neg.		3 Std.	neg.
Thrombozyten-Zahl	924000		881000	200000
Thrombozyten-Form	aniso.		aniso.	Pyknose
Thrombozyten-Grösse	mikro-Riesen		"	
Thrombozyten-Agglutination	+		+	neg.
Prothrombin QUICK	100%		100%	
Megakaryozyten	vermehrt			

T a b e l l e 4

zu REVOL

Blutungszeit DUKE	2-45'
Gerinnungszeit LEE-WHITE	normal
Retraktion	meist aufgehoben
Thrombozyten-Zahl	über 150000
Thrombozyten-Form	rund
Thrombozyten-Grösse	1-3
Thrombozyten-agglutination	aufgehoben
Megakaryozyten	normal
Capillarfragilität RUMPEL-LEEDE	meist normal

Das auffallendste Merkmal dieser Krankheit waren morphologisch völlig irreguläre Thrombozyten, die zu mehr als 75% aus Riesenformen von 5 - 12 bestanden, ein verdichtetes Chromomer und ein verbreitertes Hyalomer zeigten und stark an Lymphozyten erinnerten.

Der Prothrombinverbrauch wurde nach der Methode von SOULIER bestimmt: 0,1 ml Serum werden 60' lang mit 0,1 ml einer Thromboplastin-Standardlösung inkubiert. Dann werden 0,2 ml einer Fibrinogenlösung zugefügt und die Zeit bis zur Gerinnung bestimmt. Die Normalwerte liegen bei mehr als 1 Minute für Venenblut und über 3 Minuten für Kapillarblut. Bei den beschriebenen Fällen lagen die Werte für Venenblut bei 11', im Kapillarblut aber im Bereiche der Norm bei 3'.

Bei den Eltern der Kinder zeigte die eingehende Blutuntersuchung nichts Auffälliges mit Ausnahme eines etwa auf die Hälfte verminderten Prothrombinverbrauchs bei den beiden Eltern. Krankheitserscheinungen konnten in der Ascendenz nicht nachgewiesen werden, obwohl 66 Verwandte der Kinder exploriert wurden.

Auf Grund des Fehlens von Störungen der Retraktion und auch der Agglutination kann das Syndrom nicht zur Thrombasthenie GLANZMANN gerechnet werden. Durch die Grösse der Plättchen unterscheidet es sich vom morbus WILLEBRAND. - s. Tabelle 2 - 1945 publizierte REVOL einen Fall, bei dem es sich den meisten Symptomen nach um eine Thrombopathie v. WILLEBRAND-JÜRGENS handelte. Bei der Patientin waren seit der Geburt

immer wieder Blutungen aufgetreten. Die Retraktion war meist völlig aufgehoben, während der Menses aber gelegentlich normal, Kapillarfragilität ließ sich nur während der Menses nachweisen. Zum Unterschied von anderen Fällen von morbus v. WILLEBRAND-JÜRGENS aus dem Krankengut des Autors fand er jedoch hier gleichmässig runde Thrombozyten einer Grösse von 1 - 3 , die keine Zeichen von Agglutination zeigten. 1951 konnte REVOL ebensolche Thrombozytenformen bei drei weiteren Patienten mit Thrombopathie feststellen. Diese Beobachtung veranlasste ihn, den neuen Begriff der "Diacyclothrombopathie" als einer Untergruppe des morbus v. WILLEBRAND-JÜRGENS zu prägen. QUATTRIN zählt (1952) die Fälle ebenso wie REVOL zur Thrombopathie. SOULIER (1954) hingegen rechnet sie zur Thrombopathen GLANZMANN, weil auch dort kleine runde Thrombozyten die Regel seien. - s. Tabelle 4 -

In der klassischen Einteilung der thrombozytogenen Störungen nach MORAWITZ (1938) figuriert an vierter Stelle noch eine "Thrombopathie TYP (seines Schülers) JÜRGENS". Diese Bezeichnung gründet auf einer Veröffentlichung des Autors aus dem Jahre 1937, in der er über 10 Fälle berichtete, die im Laufe von 3 Jahren in Mitteldeutschland zur Beobachtung gekommen waren. Es bestanden "erhebliche Brüchigkeit der Kapillaren und wenig verlängerte Gerinnungszeit", woraus auf einen Defekt der Plättchenagglutination geschlossen wurde. SOULIER macht noch 1954 darauf aufmerksam, dass dieses Syndrom nicht mit der "konstitutionellen Thrombopathie WILLE-

BRAND-JÜRGENS" verwechselt werden dürfte. QUATTRIN hingegen lehnt eine Besprechung dieses Krankheitsbildes in seiner Monographie 1955 mit dem Hinweis ab, dass eine einzige Publikation nicht genüge, um sich ein Bild über die nosologische Stellung des Syndroms zu machen.

JÜRGENS selbst erwähnt in seiner letzten Übersicht über die Thrombopathien 1955 die Einteilung nach SOULIER, hält aber die Abtrennung eines eigenen "Typ JURGENS" ebenfalls nicht mehr für gerechtfertigt.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass im Gefolge verschiedener Krankheiten, wie besonders Tuberkulose und Mononuclose (SEREF-INCEMAN, QUATTRIN) und auch bei malignen hyperplastischen Myelosen, Panmyelopathien und Polyzythämien (GROSS) symptomatische Schädigungen der Thrombozyten entstehen können.

Der gesamte Fragenkomplex der thrombozytogenen Störungen ist gerade in den letzten Jahren Gegenstand eingehender Betrachtungen gewesen. Es liegt heute eine Reihe kritischer Übersichten über die gesamte Literatur und Kasuistik vor (JÜRGENS, MARX, QUATTRIN, REVOL, SOULIER u.a.)

Eine Sichtung aller in der Literatur der letzten 40 Jahre beschriebenen Fälle läßt keinen Zweifel darüber, dass sich die thrombozytogenen Störungen mit der bisherigen Untersuchungstechnik vorwiegend in die zwei grossen Gruppen der Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI mit der stark eingeschränkten bis aufgehobenen Retraction des Blutkuchens und der Thrombopathie v. WILLEBRAND-JÜRGENS mit intakter Retraktion

eingliedern lassen. Am sichersten läßt sich die Thrombasthenie-Diagnose durch Umsetzen der fraglichen Thrombasthenie - Tz. aus bzw. in Sequestrene (- Normal-) Blut bzw. Plasma erreichen (MARX). Übrig bleiben dann nur die wenigen Beobachtungen des Syndroms von Bernard-SOULIER (der Fall von FONIO) und der sekundären Thrombozytopathien.

B. Die "Thrombozytenfactoren" als Einteilungsprinzip

Wenn das klinische Bild allein schon gewisse Hinweise zur Differenzialdiagnose eines Blutungsübels geben kann, so liefert doch erst eine vollständige Untersuchung aller bei der Blutstillung auftretenden Phänomene die Möglichkeit der Zuteilung zu einem definierten Syndrom. Da der unmittelbaren biochemischen Untersuchung der Blutplättchen erhebliche präparative Schwierigkeiten entgegenstehen, beziehen sich die meisten Beobachtungen auf das Verhalten der Gefäße und des Blutplasmas in verschiedenen Stadien der Blutgerinnung.

Schon GLANZMANN stellte bei seinen ersten Untersuchungen fest, dass die Retraktion des Blutkuchens unterblieb, wenngleich seine Methodik gemessen an den heutigen Möglichkeiten mindestens unvollkommen gewesen sein mag. Dies war jedoch das erste Symptom, das die thrombozytogenen Störungen aus der Masse der hämorrhagischen Diathesen heraushob. Man hat aus solchen Befunden auf einen Stoff geschlossen, der normalerweise während der Hämostase aus den Plättchen frei wird und die Retraktion der Fibrinfäden katalysiert. Dieser Stoff erhielt die Bezeichnung "Retraktozym" ohne dass es bis heute gelungen wäre, ihn mittels einwandfreien Testen nachzuweisen oder chemisch näher zu charakterisieren.

HARTERT erklärt die Retraction durch eine Auflösung der Struktur der Fibrinfäden, wodurch diese enger zusammenrücken sollen. Dieser Vorgang sollte durch einen Plättchenfaktor, das "Thromboglutin" ausgelöst werden, das in etwa dem "Retractozym" entspräche. Durch einen im Serum enthaltenen Hemmkörper soll diese Substanz rasch inaktiviert werden. Fehlt der letztere, käme es zur Erweichung des Gerinnsels, wirkt er zu stark, bliebe die Retraktion aus. Diese schrittweise Auflösung des Fibrins in der Nähe von Tz. konnte von MARX und KÖPPEL bei elektronenmikroskopischen Aufnahmen nicht gesehen werden.

Es ist selbstverständlich, dass man bei Thrombopathien regelmäßig die Blutungs- und Gerinnungszeit untersuchte. Auffallenderweise ist bei den meisten thrombozytogenen Störungen die Blutungszeit stark verlängert, während die Ausbildung des ersten Fibrinfadens ungestört verläuft. Dennoch spricht JÜRGENS mit Recht von einem unvollständigen Ablauf der Blutgerinnung, da die Retraktion als Endphase mit zum Coagulationsvorgang zu zählen ist. Feinere Untersuchungsmethoden konnten in neuester Zeit noch weitere Unregelmässigkeiten im Gerinnungsablauf nachweisen. Prothrombinverbrauch, Thrombokinaseaktivierung und Heparinaktivierung können gestört sein (VAN CREVELD). SOULIER spricht von einem Mangel an Thromboplastin-Profactor der Plättchen (Factor III der Thrombozyten).

Seitdem wir wissen, dass einige Krankheitsbilder nicht auf einer verminderten Menge, sondern auf einer konstitutionellen Minderwertigkeit der Thrombozyten beruhen, hat man sich bemüht, morphologische Besonderheiten an den Plättchen als Äquivalent der funktionellen Minderwertigkeit zu finden.

Ihre Zahl ist, wie gesagt, im typischen Fall nicht verändert. Ihre Form hingegen lässt häufig schon auf die biologische Unterfunktion schliessen. Stets finden wir Anisozytose, sowie zuweilen ungewöhnlich gestaltete Thrombozyten. REVOL beschreibt eine Störung mit kleinen, runden Thrombozyten, die er als "Diacyclothrombopathie" bezeichnet.

BERNARD und SOULIER hingegen geben für ihr Syndrom besonders grosse Plättchen an. BRAUNSTEINER & coll. sowie KÖPPEL und MARX, ferner MARX und KREITER fanden mit dem Elektronenmikroskop und Phasenkontrastmikroskop, dass die defekten Plättchen bei Thrombasthenie auf einer Membran nicht die normale Ausbreitung zeigen. Vielleicht entspricht die von REVOL beobachtete Abrundung im gefärbten Kapillarblutausstrich diesem Befund.

Nach der Betrachtung von Zahl und Form der Plättchen, wäre es wichtig, die funktionellen Störungen näher zu definieren. Die Agglutination der Thrombozyten, welche den Gerinnungsvorgang einleitet, bzw. unabhängig davon parallel ablaufen kann, erwies sich bei den meisten Syndromen zumindest als potentiell defekt. Lediglich die Thrombasthenie GLANZMANN soll sich nach GLANZMANN selbst durch ihre normale Agglutination von dem durch NAEGELI beschriebenen Bild bei sonst

identischen Befunden unterscheiden.

WINTERSTEIN untersuchte insbesondere die Beziehungen zwischen Plasmafaktoren und Thrombozyten. Mit Sicherheit konnte in normalen Plättchen ein Heparin-inaktivierendes Prinzip festgestellt werden, auf dessen Mangel SOULIER die Erniedrigung der Heparin-Toleranz bei manchen Thrombopathien zurückführen möchte.

JÜRGENS gibt folgende Übersicht über die bisher bekannten Wirkstoffe der Thrombozyten: Factor I = Plättchen-Acceleratorglobulin (beschleunigt die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin), Factor II = Thrombinaccelerator (unterstützt das Thrombin bei der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin), Factor III = Thromboplastinogenase (bildet zusammen mit ein oder mehreren Plasmafaktoren die Plasma-Thrombokinase), Factor IV = Heparin-Inhibitor (Phosphatid, das die Antithrombinwirkung des Heparins hemmt). Dazu soll noch eine Substanz kommen, die wie Fibrinogen nach Zusatz von Thrombin gerinnt, sonst aber in mehreren Reaktionen von diesem stark abweicht. Sie ist möglicherweise an der Agglutination beteiligt (DEUTSCH). Ferner enthalten die Plättchen Antifibrinolysin (MARX, JOHNSON & SCHNEIDER). Bei der Fractionierung von Thrombozytenextrakten fand JÜRGENS 1952 auch noch Stoffe, welche Thrombokinase hemmten und Heparin aktivierten. Schliesslich enthalten die Thrombozyten noch gefäßaktive Stoffe wie Histamin und Serotonin (5-Oxytryptamin) (HUMPHREY & coll.). Es steht noch offen, ob diese in den

Plättchen enthaltenen Substanzen zur Erklärung der Capillarfragilität ausreichen, die regelmäßig gefunden wird, wenn die Thrombozyten vermindert oder defect sind. Vielleicht enthalten normale Plättchen auch noch ein besonderes gefäßabdichtendes Prinzip (WILLEBRAND, LÖSCHER, HEPPEL).

REIMER & coll. und andere untersuchten die Zugehörigkeit der Thrombozyten zu Blutgruppen und fanden, dass sie sich immunologisch ins A-B-O-System einreihen lassen. Pathogenetische Konsequenzen aus dieser Feststellung sind bis jetzt nicht bekannt geworden.

Während bei Thrombopenien die Megakaryozyten als Zeichen einer gesteigerten Regeneration vermehrt zu sein pflegen, findet sich dieses Zeichen bei Thrombopathien nicht. Da WITTE die Entstehung der Plättchen aus Megakaryozyten nun auch experimentell nachweisen konnte, spricht deren fehlende Zunahme ebenfalls für eine rein qualitative Störung, die nicht etwa auf überstürzter Neubildung beruht. Damit stimmt auch die Angabe von HITTMAYER überein, dass die Milz in der Ätiologie der Funktionsstörungen von Thrombozyten nicht die Rolle spielt, wie bei deren Verminderung.

Im Gegensatz hierzu nimmt FISCHER etwa folgenden Mechanismus der Entstehung pathologischer Plättchen an:

Defekte Thrombozyten werden vermehrt abgebaut, wodurch in gesteigertem Masse Agglutinine (Autoantikörper) frei werden, die wiederum zur Erhöhung der Thrombozytolyse beitragen, aber gleichzeitig die Reifung der Megakaryozyten be-

schleunigen. Hierdurch soll die überstürzte Bildung minderwertiger Thrombozyten noch weiter angeregt werden. Derselbe Auto versuchte auch der Pathogenese von Thrombopathien durch mikroenzymologische Studien an Blutplättchen näher zu kommen. Ausser den schon beschriebenen morphologischen Variationen fand er eine gestörte Chromophilie des Hyalomers mit Hyper- oder Hypogranulation. Die Polysaccharide sind bei pathologischen Thrombozyten nicht schollig verteilt, sondern diffus. Ptyalin-resistente Schollen waren stark vermindert. Gelegentlich fanden sich Sudan-positive Substanzen, die normalerweise ganz fehlen. FIESCHI spricht auch von objektivierbaren, hormonellen Einflüssen auf die Plättchenfunktion, die besonders im Verlaufe des Menstruationszyklus zu beobachten seien. Die Bestimmung der Gerinnungszeit (nach LEE-WHITE, BÜRKER oder FONIO) wie auch der Recalzifizierungszeit (HOWELL) vermögen nur bei sehr sorgfältigen Arbeiten einwandfreie Ergebnisse zu liefern, weil sie schon durch geringste Beimengungen von Gewebesaft stark beeinflusst werden. KOLLER sagt daher, dass aufgrund eines normalen Resultates dieser Tests eine Koagulopathie niemals ausgeschlossen werden darf. Dasselbe gilt für die Blutungszeit nach DUKE.

Chronologische Übersicht über die bis 1953
beschriebenen Fälle von (angebl.) funktio-
nellen THROMBOZYTOPATHIEN (nach SOULIER)

Autor	Bezeichnung	Geschl.	Heredität	Blutungs- zeit
Austin Pepper 1913	Purpura familial.	F	+	~
Hess 1916	Purpura héréditaire	M = 3 F = 2	+	+
Glanzmann 1918	Thrombasténie hémorrha- gique héréditaire		+	N
Rosenfeld 1921	Purpura idiopath.with unusual features	M		10
Kromeke 1922	Diathèse hémorrag.héré- ditaire (thrombasthénie)	F = 5 M = 1	+	N
Isch - Wall 1926	Hémogénie	F	?	16 - 60
Rosenthal 1927	Purpura chronique thrombasthénique	F = 1 M = 1	+	6 - 10
Buckmann 1928	Atypical pathological hemorrhage in early life	F = 2 M = 3	+ = 2 - = 3	>15
Giffin 1928	Unusual hemorrhagic disease	F	-	60
Kennedy 1928	Non thrombopenic purpura	F	?	28
Little et Ayres 1928	Familial bleeding ten- dency of an unusual type	F = 2	+	> 30
Minot 1928	Familial hemorrhagic condition with prolon- ged bleeding time	M = 4 F = 1	+	>30
Roskam 1929	Werlhof's disease	F		8 - 10
Rosling 1929	Hereditäre hämorr- hagische Diathesen	F	+	> 20
Rothman et Nixon 1929	Hereditary hemorr- hagic thrombasthenia	M	+	> 6
Curschmann 1930	Pseudo-hémophile	M	+	12

Thrombozyten Zahl	Form	Aggluti- nation	Retrak- tion	Capillar- fragilität	Prothrom- binver- brauch	Zahl der Fälle
215 300	?	?	?	?		1
4=90 000 1=350000	klein	?	?	+2		5
N=18 900	gross	?	0	?		9
240 000- 98 000			?	?		2
N à 26 000	?	?	0	?		6
>2 000			N	?		1
180 000 240 000			N	N		2
300 000			N = 1	?		5
>300 000			0	?		1
>140 000			0	?		1
>280 000	?		?	?		2
N	N		N = 1 ? = 4	N		5
>350 000			N	+		1
200 000	N		N	N		1
200 000			1 x N 1 x 0			1
127 000	N		?	N		2

Autor	Bezeichnung	Geschl.	Heredität	Blutungs- zeit
Morawitz et Jürgens 1930	Thrombasthenia	M	-	30
Samek 1930		F	-	+
Jürgens et Naumann 1931	Thrombasthenia	M	?	>50
Naegeli 1931	Thrombopathie		+	+
Stuber et Lang 1931	Thrombasthenia	F	+	8,30
v.Willebrand 1931	Hereditäre Pseudo- haemophilie	M = 7 F = 16	+	+
Kugelmass 1932	Hereditary throm- basthenia purpura	M F	? +	18 15
Willebrand et Jürgens 1933	Thrombopathie constitutionnelle	M F	+	N
Farber 1934	Familial hemorrhagic condition simulating hemophilia and pur- pura hemorrhagica	M = 14 F = 11	+	4 - 8
Weeks 1934	Familial bleeding	M	+	16-150 et >60
Bailey et Mac Alpin 1935	Familial purpura	M	+	130-35 3-20
Cathala et Ducas 1935	Hémophilo - hémo- génie	M	+	>22
Handley et Nussbrecher 1935	Pseudohémophilie héréditaire	M = 1 F = 2	+	5,30
Fowler 1937	Hereditary pseudo- hemophilia	M F	+	3,30 - 30 7,30-11,30
Jürgens 1937	Thrombopathie constitutionnelle		+	N
Geiger et Evans 1938	Hereditary hemophi- lioid purpura with prolonged bleeding time	M = 2 F = 1	+	>15

Thrombozyten Zahl	Form	Aggluti- nation	Retrak- tion	Capillar- fragilität	Prothrom- binver- brauch	Zahl der Fälle
480 000		-	N	+		1
180 000		0	0	+		1
200 000			?	+		1
N	klein	0	0	+		
469 000			?	?		1
N	N	N	N	+		23
N 350 000			N 0	+ -		2
N	klein		N	-		
N	N		N	N		25
vermehrt			N	N		2
>150 000			N	?		2
200 000	?	?	N	N		1
250 000	?	?	?	N = 1		3
275 000				+ = 2		
300 000						
N			N	+ = 1		2
				+ = 1		
N	N	0	N	+		10
400 000			?	+		3

Autor	Bezeichnung	Geschl.	Heredität	Blutungs- zeit
Schlicke et Hall 1938	Hereditary pseudohepoph.	F	+	11,30
Bain 1939	Hereditary pseudo- hemophilia	F	-	10
Bruun 1939	Hereditary pseudo- hemophilia	F = 1 M = 2	+	>20
Carpenter et Allen 1940	Chronic agnogenic hemorrhagic disease	F = 3 M = 1	+ = 1 - = 3	>20
Drukker 1941	Willebrand	M	+	45
Macfarlane 1941	Pseudohepophilia	F	+ = 4 - = 1	7,30 >20
Smith et Warkins 1941	Hereditary pseudo- hemophilia	M	+	6,30 - 30
Stefano 1943	Thrombopathie	F	-	+
Cronkite et Lozner 1944	Hereditary hemor- rhagic thrombsth.	M	+	4,30 7,30
Revol 1944	Diath.hémorragique à plaquettes rondes et isolées	F	?	3 35-40
Evans et Mac Laren 1945	Diathèse hémorragique familiale	M = 1	+	+
Hegglin 1945	Thrombopathie avec Trouble de maturation polyphile constitu- tionnelle	M	+	6 4 2,30
Estren, Medal et damshek 1946	Pseudohepophilie	M = 4 F = 7	- = 6 + = 5	>6 4
Glanzmann 1946	Thrombopathie	F	-	>30

Zahl	Thrombozyten Form	Aggluti- nation	Retrak- tion	Capillar- fragilität	Prothrom- binver- brauch	Zahl der Fälle
342 000			N	?		1
315 000			N	?		1
180 000			?	N		3
150 000			N = 3 ? = 1	+ = 3 - = 1		4
717 000			±	N		1
260 000	N		N = 4 1 = 34%	+ = 4 - = 1		5
260 000		N	N	+		1
N	N		0	+		1
178 000 356 000			N	N		1
377 000 620 000	klein	0	0	±		1
135 000	?	?	?	N		1
21 400 12 500 13 000	groß	0	2 = ?	+		3
000 000=2 500 000=7 400 000=2	?	?	N = 10 + = 1	N = 5 + = 4 ± = 2		11
200 000	klein	0	N	N		1

Autor	Bezeichnung	Geschl.	Heredität	Blutungs- zeit
Perkins 1946	Pseudohémophilie	M	+	6 - 40
Quattrin 1946	Thrombopathie constitutionnelle	F	-	60
Quattrin 1946	Thrombopathie	M	+	N
Fonio 1947	Thrombozytopathie granulopénique	M	-	2
Levy 1947	Non hemophilic heredita- ry hemorrhagic diathesis	M=3 F=2	+	10 - 15
Mangi 1947	Thrombopathie	F	-	5 - 24
Bernard et Soulrier 1948	Dystrophie thrombocy- taire hémorragipare	M	+	>15
Fortunato 1948	Thrombopathie	M	+	>15
Guichard et Revol 1948	Diath.hemorrhagiq. à placettes rondes et isolées	M	-	>15
Panoff 1948	Thrombopathie	M	-?	7 - 30
Alexander et Landwehr 1949	Thrombasthenia	M	-	65
Favre-Gilly, Guy, Beaudoin et Roget 1949	Willebrand	M=3 F = 1	+	+
Imerslung 1949	Willebrand	F = 12 M = 10	+	+
Jensen et Sathoff 1949	Thrombopathie type Naegeli	F	+	>20
	Willebrand-Jürgens	F	-	>20

Thrombozyten Zahl Form		Aggluti- nation	Retrak- tion	Capillar- fragilität	Prothrom- binver- brauch	Zahl der Fälle
160 000	?	?	N	N		1
300 000						
150 000	N	±	N	N		1
N	Anisozytose	0	0	?		1
177 000		?	N	?		1
150 000			N	N		5
N	klein	0	0	N		1
180 000	gross	N	N	+	11	1
20 000			N	±		2
36 000						
69 000						
138 000	klein	0	0	++		1
N		0	±	N		1
104 000	?		0	+		1
110 000	N	N	N	?	1 = 38	4
130 000					N = 3	
120 000						
140 000						
= 19	N	N	N = 7 0 = 4	N = 5 + = 12 + = 15		22
120 000		0	0	- +		1
150 000	N	0	N	±		1

Autor	Bezeichnung	Geschl.	Heredität	Blutungs- zeit
Baldini et Bertolani 1950	Pseudohémophilie	F = 2	+	45 >75
Botto 1950	Thrombopathie type Naegeli	F	+	>30
Cazal et Izarn 1950	Willebrand	F	?	>40
Cazal et Izarn 1950	Willebrand	M	+	>30
Hirsch, Damashek et Favre-Gilly 1950	Thrombopathie, thrombocytopénique	M	-	>10
Jürgens et Ferlin 1950	Thrombopathie constitutionnelle v. Willebrand-Jürgens	M = 8 F = 1	+	+
Lelong et Soulhier 1950	Willebrand	M = 5 F = 4	5+ 4-	>15
O'Brien 1950	Familial capillary fragility (diffuse capillary telangiect.)	M	+	>15
Revol, Favre-Gilly et Ollagnier 1950	Willebrand	F	2+ 1-	>12
Bernardi 1951	Thrombasthénie transitoire	M	-	2,45
Fortunato 1951	Thrombopathie	M	-	>30
Jürgens et Forsius 1951	Thrombopathie constitutionnelle v. Willebrand-Jürgens	M = 6 F = 2	+	4,5 - 10
Languillon 1951	Dystrophie thrombocy- taire hemorrag.	F	+	>30
Pecorella et Pulejo 1951	Willebrand-Jürgens	F	+	6
André 1952	Thrombasthenie de Glanzmann	M	+	1,30

Thrombozyten Zahl	Form	Aggluti- nation	Retrak- tion	Capillar- fragilität	Prothrom- binver- brauch	Zahl der Fälle
250 000	N	N	N	++ = 1		2
419 600		0	0	+		1
450 000	N	N	N	+	60	1
310 000	N	N	N	+	45	1
280 000	groß	0	N	N	15	1
N	klein	0	0	+	9	9
>190 000	N	?	N	+ = 3 N = 3 ? = 3	N = 6 ? = 3	9
N	N	N	N	N	?	13
N	N	N	N	N = 1 + = 1 + = 1		3
110 000		+	0	N	N	1
240 000		0	N	+		1
>350 000		0	0	+ +	+ = 4 N = 1	8
400 000		0	0	+		1
300 000		0	0	+		1
153 700	klein	N	0	N	N	1

Autor	Bezeichnung	Geschl.	Heredität	Blutungs- zeit
André 1952	Diathèse hémorragique non héréditaire thrombopathie?	M	-	12
Crisalli et Cotelessa 1952	Willebrand-Jürgens	F	+	18,30
Debré, Bernard et Soulier 1952	Dystrophie, thrombo- cytaire hémorragique	M	+	15
Giraud 1952	Willebrand-Jürgens	F	+	22
Glanzmann 1952	Thrombasthénie transitoire	M = 2	+	N
	Thrombsthénie de Glanzmann	M	?	N
	F. mixte Glanzmann- Willebrand-Jürgens	M	?	> 30
	Hemophiloid	M	+?	N
Gouttas 1952	Willebrand-Jürgens	M = 1 F = 1	+	> 10
Grasso 1952	Thrombopathie constitutionnelle sporadique	F	-	25
Grasso 1952	Thrombasthénie type Glanzmann	F = 1 M = 1	+	4 5
Koch et Schultze 1952	Willebrand-Jürgens	M = 1 F = 1	-	+
Quattrin 1952	Plasma télangeio thrombopathie constitutionnelle	M	-	2,30
Quattrin 1952	Thrombopathie constitutionnelle	M	-	6-20
Quattrin 1952	Telangeio-Thrombopa- thie constitutionnelle	M	-	3

Thrombozyten Zahl	Form	Aggluti- nation	Retrak- tion	Capillar- fragilität	Prothrom- binver- brauch	Zahl der Fälle
180 000	N	N	N	?	N	1
160 000	N	+	N	+		1
134 000	groß	N	N	N	9	1
310 000	N	N	N	N	N	1
250 000 à 880 000		N	0	?		2
500 000		N	0	?		1
70 000 à 205 000		0	0	?		1
414 000		N	N	?		1
180 000	?	?	N	+	12 - 7	2
210 000		0	0	+	N	1
270 000 230 000		0	0	+		2
240 000 260 000		0	N	N	24 30	2
350 000	N	N	+	+	1 h 45% 3 h 40% 24 h 18%	1
150 000	N	N	N	+	1 h 40% 2 h 25% 24 h 15%	1
100 000		0	0	++	1 h 45% 3 h 20%	1

Antor	Bezeichnung	Geschl.	Heredität	Blutungs- zeit
Reimer et Vetter 1952	Willebrand-Jürgens	F	+	+
Sussmann, Wald et Rosenthal 1952	Hemorrhagic diathesis due to a qualitative platelet defect	F	-	6
Vahnquist 1952	Willebrand-Jürgens	F	-	>60
Van Crefeld et Paulssen 1952	Thrombopathie avec déficit es facteur 3 antih eparinique	M = 1 F = 1	-	+
Zakhajm-Linget et guigner 1952	Willebrand	M	+	>30
Camera et Romagnoli 1953	Thrombopathie hérédo-familiale	M = 2	+	++
Delbeke 1953	Willebrand	F	+	5
De Vries et coll 1953	Thrombocytopathic purpura	F = 1 M = 2	+	24 35 40
Goudemand et Samaille 1953	Willebrand	F = 1 M = 2	-	>15
Hardisty 1953	Diathèse hémorragique à cause d'un défaut qua- lititif des plaquettes	?	?	+
Vulterini et Serafini 1953	Willebrand	M	?	>25

Thrombozyten Zahl	Form	Aggluti- nation	Retrak- tion	Capillar- fragilität	Prothrom- binver- brauch	Zahl der Fälle
500 000	groß	0	N	+	+	1
260 000	N	N	N	N	14	1
N	N	N	N	+		1
N	N	N	N	N = 1 ? = 1		2
280 000	?	?	N	N		1
N		0	0	+	gestört	2
131 000	N	N	N	+	13	1
200 000 220 000 240 000	N	0	0	+	N	3
200 000	N	N	N	N	N	3
N	anormal		?			3
190 000	N	N	N	+	gestört	1

Abschließende Stellungnahme zur Frage des "Typ NAEGELI"

Seit NAEGELI im Jahre 1931 die Trias von Retraktionsstörung, Agglutinationsdefekt und Kapillarfragilität für die Thrombasthenie aufstellte, ist die Diskussion darüber nicht verstummt, ob es sich dabei um ein neues Krankheitsbild handelt, oder ob nur eine genauere Definition bzw. verbesserte Beschreibung der "hereditären Thrombasthenie GLANZMANN" gegeben werden sollte. Dies verhindert nicht, dass das Gewicht des Namens eines der verdientesten Haematologen dazu führte, dass sich die Bezeichnung "Thrombopathie vom Typ NAEGELI" einführte. Von der Thrombopathie v. WILLEBRAND-JÜRGENS unterscheidet sich der "Typ NAEGELI" vorwiegend durch die Retraktionsstörung. Die Retraktion wird von QUATTRIN, FIESCHI u.a. als Endphase des Gerinnungsvorganges aufgefaßt. Bei anscheinend isolierten Retraktionsstörungen lassen sich mit verfeinerter Methodik zuweilen auch Defekte in anderen Gerinnungsstadien finden. Das ändert aber nichts an der Tatsache, dass gerade die Störung der Retraktion ein wesentliches Charakteristikum des von NAEGELI aufgestellten Typus zu sein scheint.

Schwieriger ist die Unterscheidung gegenüber der Thrombasthenie GLANZMANN. Dieser Autor besteht selbst auch in seinen neuesten Arbeiten (1952) auf der Sonderstellung seines Syndroms. Ein Agglutinationsdefekt wurde von ihm nie beschrieben. Er und seine Anhänger (ANDRE, QUATTIER

und GUINAND-DONIOL) haben stets betont, dass die hereditäre Thrombasthenie auf einer isolierten Retraktionsstörung beruht, was ja auch der Name ausdrücken sollte (griechisch: Thrombos = Gerinnsel, asthenos = kraftlos).

Sie unterstreichen deshalb diese Krankheit gerade aufgrund des normalen Verhaltens der übrigen Blutplättchenfunktionen von anderen Thrombozytopathien. Zur Frage einer möglichen Störung der Agglutination steht auch QUATTRIN auf dem Standpunkt, dass eine solche bis heute noch bei keiner "Thrombasthenie" ausreichend belegt wurde. Er sagte jedoch schon 1949 voraus, dass weitere Beobachtungen möglicherweise doch noch zur Aufhebung der Grenze zwischen den beiden Typen GLANZMANN und NAEGELI führen könnten, zumal die wenigen Fälle beider Syndrome alle nicht ausreichend untersucht wurden. Eine Zusammenlegung aller thrombozytogenen Störungen in eine einzige "Thrombopathie" hält er aber doch nicht für gerechtfertigt, da die gelegentlichen Beobachtungen des Überganges von einem Bild zum anderen bei demselben Patienten zu den Ausnahmen zählen sollten.

Seit der Notiz im Lehrbuch der Blutkrankheiten von NAEGELI 1931 musste wiederholt der eine oder andere Fall von Thrombasthenie von einem Thrombozytopathie-Typ dem anderen zugeschrieben werden, da sich bei der Nachuntersuchung die Symptome geändert zeigten (SOULIER, BRAUNSTEINER, MARTONI). Sowohl die Agglutination wie besonders die Retraktion können sich beim gleichen Patienten zu verschiedenen Zeitpunk-

ten angeblich wechselnd verhalten (wozu wohl auch vorwiegend wechselnde Versuchsbedingungen in Kleinigkeiten beitragen). SOULIER fordert für die Diagnose "Thrombasthenie" eine bei wiederholten Untersuchungen dauernd völlig fehlende Retraktion des Gerinnsels. Um zu einer einwandfreien Diagnose zu kommen, müßten bei einem Verdacht auf eine thrombozytogene Störung nach dem heutigen Stand der diagnostischen Technik etwa folgende Untersuchungen vorgenommen werden:

1. Blutungszeit nach DUKE mit dem auf 4 mm gestellten Schnep-
per
2. Nativvenenblut-Gerinnungszeit nach LEE-WHITE und Thrombe-
lastogramm
3. Recalsifizierungszeit
4. Prothrombinzeit nach QUICK, quant. Prothrombin nach RIE-
BEN-SCHULTZE, Faktor V und VII
5. Prothrombinverbrauch
6. Thrombokinasetest nach BIGGS Douglas und MACFAR-
LANE zusätzlich im deprothrombinisierten Serum
7. Heparin-Toleranz-Test
8. Quantitative Bestimmung der Thrombozyten im Phasen-
kontrastmikroskop
9. Morphologie der Thrombozyten im gefärbten Präparat;
Funktionsmorphologie der Thrombozyten
10. Agglutino, ramm im Kapillarblut und Adhaesionsbestimmung
des Thrombocyten im Citrablut
11. Cytochemie der Thrombozyten nach dem Schema von PIESCHI
12. Bestimmung der Kapillarfragilität

Bei einer solchen systematischen Untersuchung dürfte die Zuord-
nung neuer Fälle zu den bisher bekannten Syndromen eher mög-
lich sein.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß bis heute nicht genügend Fälle von Thrombasthenien eingehend untersucht wurden, um zur Semiologie dieser Krankheit überhaupt abschliessend Stellung nehmen zu können.

Da GLANZMANN auch in seinen neuesten Arbeiten eine isolierte Retractionsstörung bei intakter Agglutination als typisch für sein Syndrom bezeichnet, muß diese Definition bis auf Weiteres beibehalten werden. Der Typ NAEGELI ist demnach mit der von NAEGELI beschriebenen Agglutinationsstörung als besondere Entität zu betrachten, wurde jedoch mit dieser Präzision seit 1931 bis auf MARX und KÖPPEL 1956 nicht mehr gesehen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß mit Hilfe verbesserter Methoden in naher Zukunft die Identität beider Syndrome schlüssig bewiesen werden kann, vor allem, wenn es gelingt die Familien von GLANZMANN nachzuuntersuchen.

Autoren wie JÜRGENS, QUATTRIN, SOULIER verwenden für alle Fälle mit ausgeprägter Retraktionsstörung nur noch die Bezeichnung "Thrombasthenie GLANZMANN", auch für die Fälle mit Agglutinationsstörung. Eigentlich sollte man dies aber nur vorbehaltlich des Einverständnisses von GLANZMANN selbst tun, das nicht gegeben ist, oder nach möglichst eingehender Prüfung der Mitglieder der Familien die GLANZMANN zur Aufstellung seiner Symptomatologie führten. Unter Berücksichtigung der neuesten Befunde, die mittels verfeinerter Bestimmungen des plasmatischen Gerinnungsfaktoren an hereditären "Angio-Haemophilien" erhoben wurden erscheint heute eine sichere Zuordnung von Fällen aus früheren Jahren neuerlich erschwert.

T a b e l l e

	1918	1926	1931	1937	1948
	Glanz.	v. Will.	Naeg.	Jürg.	Bern. Soul.
Retraktion	--	0	-	0	0
Blutungszeit nach DUKE	0	+	+	+	+
Nativblut-Gerinnungszeit	~	0	0	0	0
Prothrombinverbrauch	~	~	~	~	~
Thrombokinasbildung	~	~	~	~	~
Thrombozythen-Zahl nach FONIO	0	0	0	0	0
Thrombozyten-Form	aniso	klein	klein	klein	groß
Agglutination	0	-	-	-	0
Capillarfragilität	~	+	+	+	+
Vererbung	+	+	~	+	?

Zeichenerklärung:

0 = normal, + = vermehrt, - = vermindert
 ~ = nicht untersucht.

Schrifttum

- ANDRE, A. : le San 23, 1,54 (1952)
- AUSTIN, J.H. PEPPER, C.H.F.: Arch.int.Med. 11, 305 (1913)
- BERNHARD, J., SOULIER, J.P.: Sem. Hop. Paris 27 (1948)
- DRAUNSTEINER, H., FAKESCH, F.: Hämorrhagische Diathesen p. 52
(Wien 1955)
- BULTZ-OLSEN, O.E.: Clot reaction, Oxford, Blackwell 1951
- van CREVELD, G.: Schweiz.Med.Wschr. 82, 393 (1952), Lancet
261, 242 (1952) / 262, 23 (1952)
Ann.paediatr. 181, 193 (1953), J. clin.Path.
6, 41 (1953)
Acta haematol. 12, 229 (1954), Arch.Dis.
Childh. 29, 290 (1954)
- DEUTSCH, E: Hämorrhagische Diathesen p. 169 (Wien 1955)
- FIESCHI, A. : Problemi attinenti alla coagulazione del
sangue 415 (Genova 1953)
- FONIO, A.: Mitt.Grenzgeb.Med.Chir. 26, 313 (1914), 42, 166 (1930)
Corr.-Blatt Schweiz. Ärzte 1915, 48; Rev.Hématol.
2, 151 (1947);
Ergeb. Inn.Med. N.F. 4, 1 (1953)
- GLANZMANN, E.: Jb. Kinderhk. 83, 271, 379 (1916), 88, 1.113
(1918)
Schweiz.med.Wschr. 76, 1014 (1946), Arch.
Kinderhk. 191, 4, 191 (1955), Jahresvers.
Schweiz.Ges.Pädiatr. Basel 17.6.1951;
Ann. pädiatr. 178 349 (1952)
- GROSS, R.: Hämorrhagische Diathesen p. 179 (Wien 1955)
Klin. Wschr. 32, 139 (1954)
- HESS, A.F. Arch. int. Med. 17, 203 (1916)
- HEILMEYER, L., BEGENHAFF, H.: Hand.Inn.Med., Berlin Springer 1951
- HITTMANN, A. : Hämorrhagische Diathesen p. 33 (Wien 1955)

Schrifttum

- HUMPHREY, J.H., JAKES, R.: J.Physiol. 124, 305 (1954)
- JOHNSON, S.A., SCHNEIDER, C.L.: Science 117, 229 (1953)
- JÜRGENS, J.: Schweiz.med.Wschr. 84, 346 (1954)
- JÜRGENS, R.: Z.ges. exper. Med. 63, 74 (1928), Z klin. Med. 123, 649 (1933), Erg. inn.Med. 53, 795 (1937)
Dtsch. med. Wschr. 77, 1265 (1952),
Hämorrh.Diathesen p. 4 (1955)
- JÜRGENS, R. et coll.: Schweiz. med. Wschr. 80 41 (1950),
81, 1248 (1951)
- KOLLER, F.: Dtsch. med. Wschr. 81, 516 (1956)
- MARTONI, L., PORTI, B.: att.coagul. sangue, p. 449,
(Genova 1953)
- MARX, R.: Folia haematol. 71, 123, 127 (1951);
Verhdl. dtsch.Ges. Inn.Med. 60, 923 (1954)
Klin.Wschr. 33, 139 (1955)
Haematol. Kongr. Boston 1956
- NAEGELI, O.: Blutkrh. u. Blutdiagnostik, Berlin, Springer 1931
Differentialdiag. der Inn Med., Stuttgart 1948,
Thieme
- QUATTRIER, P., GUINAND-DONIOL, J.: Schweiz med. Wschr. 82, 15
407 (1952)
- QUATTRIN, N.: Omnia Med. 29, 5 (1951), Med. Internaz. 1949, 4
Minerva Med. 1955, I, 51, Medicina 2, 6, 733
La Pediat 60, 11 (1952), (1951)
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 58, 570 (1952)
- REIMER, E.E. VETTER, H.: Klin. Wschr. 30, 1086 (1952)
- REVOL, L.: Le Sang 16, 175 (1944), Rév. Hématol. 5, 71, 627
(1951)
- SEREF-INCEMAN: Le Sang 25, 2, 190 (1955)
- SOULIER, J.P., LARRIEU, M.J.: Rév. Hématol. 9, 77 (1954)
- v.WILLEBRAND, E.A.: Finska Läk. sällsk Hdl. 68, 77 (1926)

Schrifttum

- v.WILLEBRAND-JÜRGENS: Klin.Wschr. 12, 414 (1933); Dtsch.
klin.Med. 175, 453 (1933); Arch.
Finska Läk-sällsk.Hdl., 76, 193 (1934)
- v.WILLEBRAND, Olin, J.: Nord.Méd. 1939 II, 1743
- WINTERSTEIN, W.: Hämorrhagische Diathesen, Wien 1955 p. 152
- WITTE, S.: Hämorrhagische Diathesen, Wien 1955 p 56

L e b e n s l a u f .

Angaben zur Person: Am 29.10.1920 wurde ich als Sohn des 1935 verstorbenen Musiklehrers Josef Hirschsteiner und seiner Ehefrau Charlotte (geb. Frauenschuh) in München geboren.

Ausbildung: Nach 4-jähriger Volksschulausbildung besuchte ich 8 Jahre lang die Wittelsbacher Oberschule für Jungen in München. Am 14.3.42 legte ich nachträglich das Abitur ab. Am 17.4.42 begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München. Wegen meiner durch die Währungsreform veränderten Wirtschaftslage konnte ich das Medizinische Staatsexamen 1949 nicht ablegen und holte dies 1956 nach.

Militärzeit: 1939 - 1945
- 1946 kriegsgefangen.
Letzter Dienstgrad: Feldunterarzt.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. H. S c h w i e g h für die Überlassung der Arbeit und die Übernahme des Referates meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Besonderen Dank schulde ich Herrn O.A. Doz. Dr. Rudolf Marx für die Anweisung des Themas und die Unterstützung und Beratung.

